



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 305/14, A61K 31/335		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 93/23389 (43) Date de publication internationale: 25 novembre 1993 (25.11.93)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00477 (22) Date de dépôt international: 18 mai 1993 (18.05.93) (30) Données relatives à la priorité: 92/06177 21 mai 1992 (21.05.92) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOURZAT, Jean-Dominique [FR/FR]; 36, boulevard de la Libération, F-94300 Vincennes (FR). COMMERCON, Alain [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR).		(74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR). (81) Etats désignés: AU, BB, BG, BR, CA, CZ, FI, HU, JP, KP, KR, LK, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SK, UA, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(54) Title: NOVEL TAXANE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND COMPOSITIONS CONTAINING SAME (54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DU TAXANE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT			
<div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: center;"> </div>			
(57) Abstract <p>Novel taxane derivatives of formula (I), their preparation and pharmaceutical compositions containing same. In general formula (I), Ar is an aryl radical, R₁ is a hydrogen atom or an acetyl radical or a radical according to formula (II) (wherein R₁ and R₂ denote hydrogen, alkyl or together form a heterocycle, n is equal to 2 or 3), R is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, phenyl or heterocyclyl. The novel products of general formula (I) have outstanding tumour prevention activity.</p>			
(57) Abrégé <p>Nouveaux dérivés du taxane de formule générale (I), leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Dans la formule générale (I), Ar représente un radical aryle, R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle ou un radical de formule (II) (R₁ et R₂ représentent hydrogène, alkyle ou forment ensemble un hétérocycle, n est égal à 2 ou 3); R représente alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle ou hétérocyclyle. Les nouveaux produits de formule générale (I) présentent une activité antitumorale remarquable.</p>			

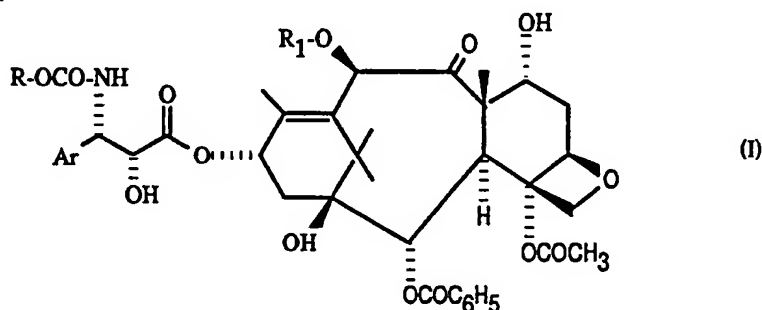
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brsil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CC	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
FI	Finlande				

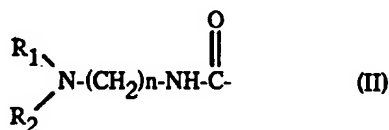
NOUVEAUX DERIVES DU TAXANE. LEUR PREPARATION
ET LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux dérivés du taxane de formule générale :



leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Dans la formule générale (I), Ar représente un radical aryle, R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle ou un radical de formule générale :



dans laquelle :

R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ou bien R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle, saturé ou non saturé, à 5 ou 6 chaînons contenant éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'azote (éventuellement substitué par un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou benzyle), d'oxygène et de soufre, n est égal à 2 ou 3,

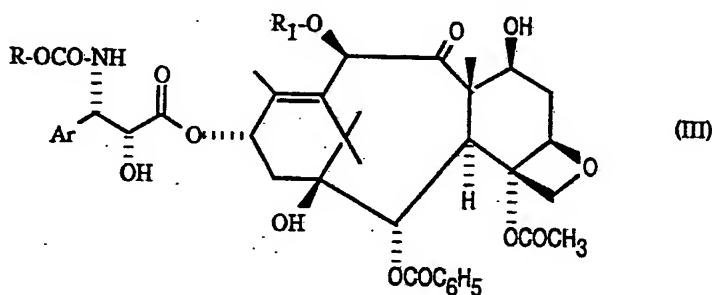
et R représente

- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 3 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle, cyano, carboxy ou alcoyloxy-carbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un radical hétérocyclyle azoté saturé ou non saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,
- étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone.

De préférence Ar représente un radical phényle ou α - ou β -naphthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 3 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphthyles.

Selon la présente invention, les nouveaux dérivés du taxane de formule générale (I) peuvent être obtenus par chauffage d'un dérivé de formule générale :

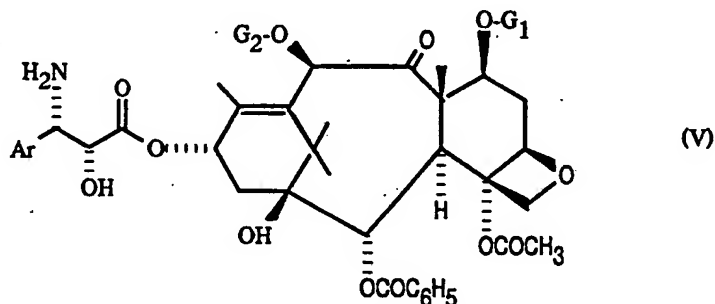


- dans laquelle R, R₁ et Ar sont définis comme précédemment, en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 4 atomes de carbone (méthanol, éthanol, propanol, isopropanol) à une température comprise entre 20°C et 97°C en présence d'une quantité catalytique d'acide de Lewis tel que le bromure de zinc. La durée du chauffage peut varier de 6 heures à 8 jours.

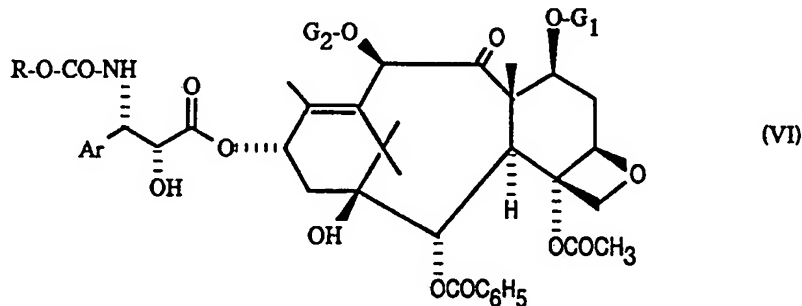
Les dérivés du taxane de formule générale (III) dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle peuvent être obtenus par action d'un dérivé réactif de formule générale :



- dans laquelle R est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène (fluor, chlore) ou un reste -O-R ou -O-CO-OR, sur un dérivé de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale :

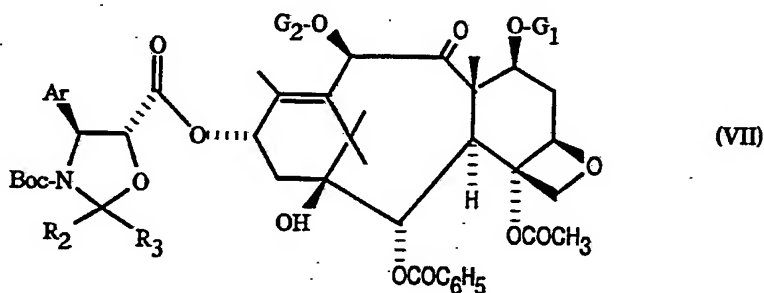


- dans laquelle Ar est défini comme précédemment, G₁ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy tel qu'un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl ou trialkylsilyl, dialkylarylsilyl, alkyl diarylsilyl ou triarylsilyl dans lequel chaque partie alkyle contient 1 à 4 atomes de carbone et chaque partie aryle représente de préférence un radical phényle et G₂ représente un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy tel qu'un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl, pour donner un produit de formule générale :



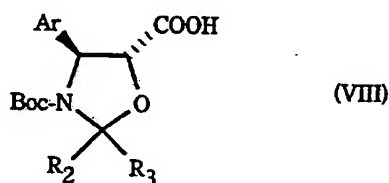
dans laquelle Ar, R, G₁ et G₂ sont définis comme précédemment, suivie du remplacement des groupements G₁ et éventuellement G₂ par des atomes d'hydrogène pour donner le produit de formule générale (III).

- 5 Le dérivé de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale (V) peut être obtenu par action d'un acide minéral ou organique, dans des conditions qui sont sans effet sur les groupements protecteurs G₁ et G₂, sur un produit de formule générale :

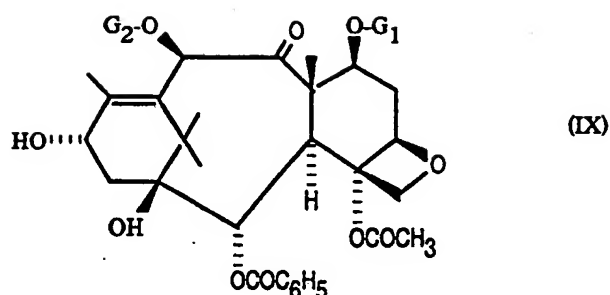


- 10 dans laquelle Ar, G₁ et G₂ sont définis comme précédemment, Boc représente le radical tert-butoxycarbonyl et R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou deux radicaux aryles (phényle) ou aryle (phényle) ou bien R₂ et R₃ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant de 4 à 7 chaînons.

- 15 Le produit de formule (VII) peut être obtenu par action d'un dérivé de l'oxazolidine de formule générale :

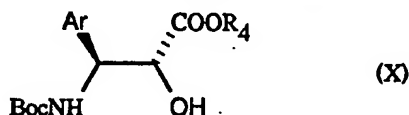


dans laquelle Ar, R₂, R₃ et Boc sont définis comme précédemment, éventuellement sous forme d'anhydride sur un dérivé du taxane de formule générale :



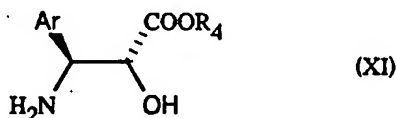
dans laquelle G₁ et G₂ sont définis comme précédemment, en opérant en présence d'un agent de condensation et d'un agent d'activation dans un solvant organique à une température comprise entre 0 et 90°C.

- 5 Le dérivé de l'oxazolidine de formule générale (VIII) peut être obtenu par saponification en milieu basique de l'ester correspondant qui est lui-même obtenu par action d'un méthoxyalcène éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux aryles, d'un gem-diméthoxyalcane éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux aryles ou d'un gem-diméthoxycycloalcane contenant 4 à 7 atomes de carbone sur un dérivé de la phénylisosérine de formule générale :
- 10



dans laquelle Ar et Boc sont définis comme précédemment et R₄ représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle.

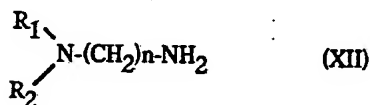
- 15 Le produit de formule générale (X) peut être obtenu par acylation d'un dérivé de la β-phénylisosérine de formule générale :



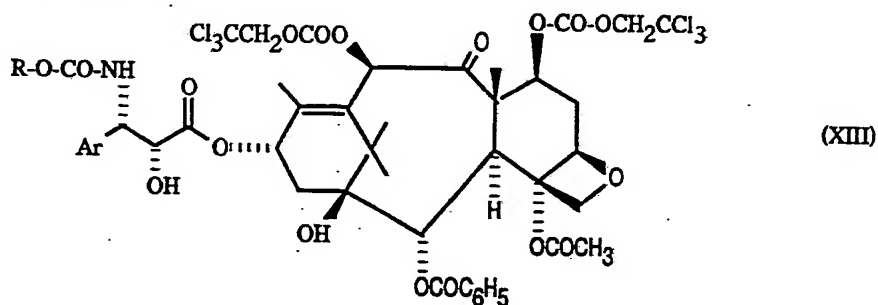
dans laquelle Ar et R₄ sont définis comme précédemment.

- 20 Le dérivé de la β-phénylisosérine de formule générale (XI) peut être obtenu selon les méthodes connues et en particulier à partir de l'acide β-phénylglycidique dans les conditions décrites par J-N. Denis et coll., J. Org. Chem., 51, 46-50 (1986).

Les dérivés de formule générale (III) dans laquelle R_1 représente un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 , R_2 et n sont définis comme précédemment peuvent être obtenus par action d'une amine de formule générale :



- 5 dans laquelle R_1 , R_2 et n sont définis comme précédemment, sur un dérivé du taxane de formule générale :



- dans laquelle Ar et R sont définis comme précédemment, suivie du remplacement du groupement protecteur en -7 (Cl_3CCH_2OCO-) par un atome d'hydrogène en opérant à une température inférieure à $50^\circ C$.

L'exemple suivant illustre l'invention.

EXEMPLE

- A une solution de 2,5 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 trihydroxy-1,7 β ,10 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α dans 500 cm³ de méthanol on ajoute 0,25 g de bromure de zinc anhydre. Le milieu réactionnel est chauffé sous agitation pendant 50 heures à une température voisine de $50^\circ C$ puis refroidi à une température voisine de $20^\circ C$ et maintenu sous agitation à cette température pendant 15 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à $50^\circ C$. On obtient 2,5 g d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 60 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes)] en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 19 à 35 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de $40^\circ C$. On obtient ainsi 1,2 g d'une meringue blanche que l'on purifie à nouveau par une seconde chromatographie sur 60 g de silice

(0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes)] en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions 26 à 40 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,91 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 trihydroxy-1,7α,10β oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$ (c = 0,41 ; méthanol)

- spectre de RMN (250 MHz ; CDCl₃)

- 10 δ (ppm) : 1,11 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,25 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,32 (s, 9H : -C(CH₃)₃) ; 1,73 (s, 3H : -CH₃ 19) ; 1,78 (s, 3H : -CH₃ 18) ; 2,15 à 2,45 (m, 4H : -CH₂- 6 et -CH₂- 14) ; 2,5 (s, 3H : -COCH₃) ; 3,3 (m, 1H : -OH 2') ; 3,68 (ddd, 1H, J = 12,6 et 4 Hz : -H 7) ; 3,94 (d, 1H, J = 7 Hz : -H 3) ; 4,13 (m, 1H : -OH 10) ; 4,4 (ab, 2H, J_{ab} = 9 Hz : -CH₂- 20) ; 4,64 (m, 1H : -H 2') ; 4,72 (d, 1H, J = 12 Hz : -OH 7) ; 4,92 (dd, 1H, J = 9 et 5 Hz : -H 5) ; 5,29 (dd, 1H, J = 10 et 2,5 Hz : -H 3') ; 5,42 (d, 1H, J = 10 Hz : -NHCO-) ; 5,46 (s, 1H : -H 10) ; 5,75 (d, 1H, J = 7 Hz : -H 2) ; 6,28 (t, 1H, J = 8,5 Hz : -H 13) ; 7,2 à 7,5 (m, 5H : -C₆H₅ 3') ; 7,52 [t, 2H, J = 7,5 Hz : -OCOC₆H₅ (-H 3 et -H 5)] ; 7,63 [t, 1H, J = 7,5 Hz : -OCOC₆H₅ (-H 4)] ; 8,14 [d, 2H, J = 7,5 Hz : -OCOC₆H₅ (-H 2 et -H 6).
- 15

- 20 Les nouveaux produits de formule générale (I) présentent des activités biologiques particulièrement intéressantes.

- Les nouveaux produits de formule générale (I) manifestent une activité inhibitrice significative de la prolifération cellulaire anormale et possèdent des propriétés thérapeutiques permettant le traitement de malades ayant des conditions pathologiques associées à une prolifération cellulaire anormale. Les conditions pathologiques incluent la prolifération cellulaire anormale de cellules malignes ou non malignes de divers tissus et/ou organes comprenant, de manière non limitative, les tissus musculaires, osseux ou conjonctifs, la peau, le cerveau, les poumons, les organes sexuels, les systèmes lymphatiques ou rénaux, les cellules mammaires ou sanguines, le foie, l'appareil digestif, le pancréas et les glandes thyroïdes ou adrénales. Ces conditions pathologiques peuvent inclure également le psoriasis, les tumeurs solides, les cancers de l'ovaire, du sein, du cerveau, de la prostate, du colon, de l'estomac, du rein ou des testicules, le sarcome de Kaposi, le cholangiocarcinome, le choriocarcinome, le neuroblastome, la tumeur de Wilms, la maladie de Hodgkin,
- 25
- 30

les mélanomes, les myélomes multiples, les leucémies lymphocytaires chroniques, les lymphomes granulocytaires aigus ou chroniques. Les nouveaux produits selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement du cancer de l'ovaire. Les produits selon l'invention peuvent être utilisés pour prévenir ou retarder l'apparition ou la réapparition des conditions pathologiques ou pour traiter ces conditions pathologiques.

Les produits selon l'invention peuvent être administrés à un malade selon différentes formes adaptées à la voie d'administration choisie qui, de préférence, est la voie parentérale. L'administration par voie parentérale comprend les administrations intraveineuse, intrapéritonéale, intramusculaire ou sous-cutanée. Plus particulièrement préférée est l'administration intrapéritonéale ou intraveineuse.

La présente invention comprend également les compositions pharmaceutiques qui contiennent au moins un produit de formule générale (Ia) en une quantité suffisante adaptée à l'emploi en thérapeutique humaine ou vétérinaire. Les compositions peuvent être préparées selon les méthodes habituelles en utilisant un ou plusieurs adjuvants, supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables. Les supports convenables incluent les diluants, les milieux aqueux stériles et divers solvants non toxiques. De préférence les compositions se présentent sous forme de solutions ou de suspensions aqueuses, de solutions injectables qui peuvent contenir des agents émulsifiants, des colorants, des préservatifs ou des stabilisants.

Le choix des adjuvants ou excipients peut être déterminé par la solubilité et les propriétés chimiques du produit, le mode particulier d'administration et les bonnes pratiques pharmaceutiques.

Pour l'administration parentérale, on utilise des solutions ou des suspensions stériles aqueuses ou non aqueuses. Pour la préparation de solutions ou de suspensions non aqueuses peuvent être utilisés des huiles végétales naturelles telle que l'huile d'olive, l'huile de sésame ou l'huile de paraffine ou les esters organiques injectables tel que l'oléate d'éthyle. Les solutions stériles aqueuses peuvent être constituées d'une solution d'un sel pharmaceutiquement acceptable en solution dans de l'eau. Les solutions aqueuses conviennent pour l'administration intraveineuse dans la mesure où le pH est convenablement ajusté et où l'isotonicité est réalisée, par exemple, par une quantité suffisante de chlorure de sodium ou de glucose. La stérélisation peut être réalisée par chauffage ou par tout autre moyen qui n'altère pas la composition.

Il est bien entendu que tous les produits entrant dans les compositions selon l'invention doivent être purs et non toxiques pour les quantités utilisées.

Les compositions peuvent contenir au moins 0,01 % de produit thérapeutiquement actif. La quantité de produit actif dans une composition est telle qu'une posologie convenable puisse être prescrite. De préférence, les compositions sont préparées de telle façon qu'une dose unitaire contienne de 0,01 à 1000 mg environ de produit actif pour l'administration par voie parentérale.

Le traitement thérapeutique peut être effectué concurremment avec d'autres traitements thérapeutiques incluant des médicaments antinéoplastiques, des anticorps monoclonaux, des thérapies immunologiques ou des radiothérapies ou des modificateurs des réponses biologiques. Les modificateurs des réponses incluent, de manière non limitative, les lymphokines et les cytokines telles que les interleukines, les interférons(α , β ou δ) et le TNF. D'autres agents chimiothérapeutiques utiles dans le traitement des désordres dus à la prolifération anormale des cellules incluent, de manière non limitative, les agents alkylants tels que les moutardes à l'azote comme la mechlorethamine, le cyclophosphamide, le melphalan et le chlorambucil, des sulfonates d'alkyle comme le busulfan, les nitrosourées comme la carmustine, la lomustine, la sémustine et la streptozocine, les triazènes comme la dacarbazine, les antimétabolites comme les analogues de l'acide folique tel que le méthotrexate, les analogues de pyrimidine comme le fluorouracil et la cytarabine, des analogues de purines comme la mercaptopurine et la thioguanine, des produits naturels tels que les alcaloïdes de vinca comme la vinblastine, la vincristine et la vendésine, des épipodophyllotoxines comme l'étoposide et le teniposide, des antibiotiques comme la dactinomycine, la daunorubicine, la doxorubicine, la bléomycine, la plicamycine et la mitomycine, des enzymes comme la L-asparaginase, des agents divers comme les complexes de coordination du platine tel que le cisplatine, les urées substituées tel que l'hydroxyurée, les dérivés de méthylhydrazine comme la procarbazine, les supprimeurs adrénocorticoïques comme le mitotane et l'aminoglutéthymide, les hormones et les antagonistes comme les adrénocorticoïdes comme la prednisone, les progestines comme le caproate d'hydroxyprogestérone, l'acétate de méthoxyprogestérone et l'acétate de megestrol, les oestrogènes comme le diéthylstilbestrol et l'éthinylestradiol, les antioestrogène comme le tamoxifène, les androgènes comme le propionate de testostérone et la fluoxymesterone.

Les doses utilisées pour mettre en oeuvre les méthodes selon l'invention sont celles qui permettent un traitement prophylactique ou un maximum de réponse thérapeutique. Les doses varient selon la forme d'administration, le produit particulier sélectionné et les caractéristiques propres du sujet à traiter. En général, les doses

sont celles qui sont thérapeutiquement efficaces pour le traitement des désordres dus à une prolifération cellulaire anormale. Les produits selon l'invention peuvent être administrés aussi souvent que nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. Certains malades peuvent répondre rapidement à des doses relativement fortes ou faibles puis avoir besoin de doses d'entretien faibles ou nulles. Généralement, de faibles doses seront utilisées au début du traitement et, si nécessaire, des doses de plus en plus fortes seront administrées jusqu'à l'obtention d'un effet optimum. Pour d'autres malades il peut être nécessaire d'administrer des doses d'entretien 1 à 8 fois par jour, de préférence 1 à 4 fois, selon les besoins physiologiques du malade considéré. Il est aussi possible que pour certains malades il soit nécessaire de n'utiliser qu'une à deux administrations journalières.

Chez l'homme, les doses sont généralement comprises entre 0,01 et 200 mg/kg. Par voie intrapéritonéale, les doses seront en général comprises entre 0,1 et 100 mg/kg et, de préférence entre 0,5 et 50 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 10 mg/kg. Par voie intraveineuse, les doses sont généralement comprises entre 0,1 et 50 mg/kg et, de préférence entre 0,1 et 5 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 2 mg/kg. Il est entendu que, pour choisir le dosage le plus approprié, devront être pris en compte la voie d'administration, le poids du malade, son état de santé général, son âge et tous les facteurs qui peuvent influencer sur l'efficacité du traitement.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

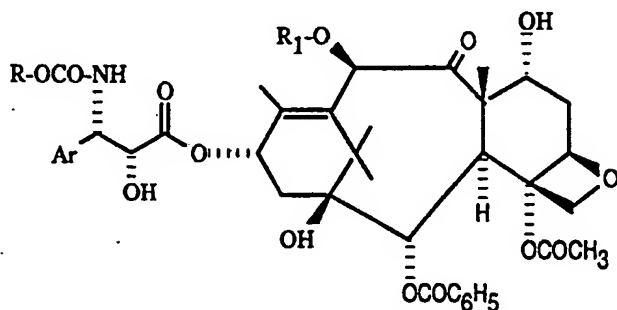
EXEMPLE

On dissout 40 mg du produit obtenu à l'exemple 1 dans 1 cm³ d'Emulphor EL 620 et 1 cm³ d'éthanol puis la solution est diluée par addition de 18 cm³ de sérum physiologique.

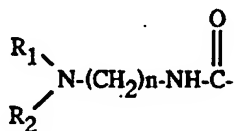
La composition est administrée par introduction dans une perfusion d'un soluté physiologique pendant 1 heure.

REVENDECATIONS

1 - Nouveaux dérivés du taxane de formule générale :



5 dans laquelle Ar représente un radical aryle, R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle ou un radical de formule générale :



dans laquelle :

R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ou bien R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle, saturé ou non saturé, à 5 ou 6 chaînons contenant éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'azote (éventuellement substitué par un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou benzyle), d'oxygène et de soufre, n est égal à 2 ou 3,

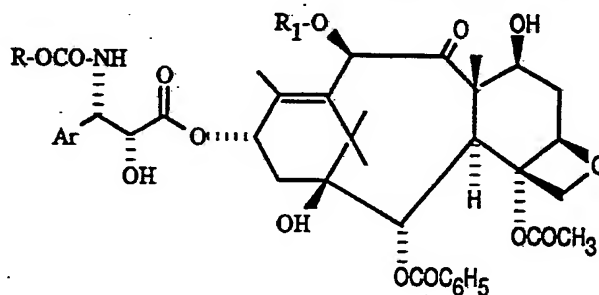
15 et R représente

- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 3 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes

de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle, cyano, carboxy ou alcoyloxy-carbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,
 - ou un radical hétérocyclyle azoté saturé ou non saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,
- étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone.

2 - Procédé de préparation d'un dérivé du taxane selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on chauffe un dérivé de formule générale :



dans laquelle Ar, R et R₁ sont définis comme dans la revendication 1 à une température comprise entre 20°C et 97°C en présence d'une quantité catalytique d'un acide de Lewis.

- 3 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que l'on opère dans un alcool aliphatique contenant 1 à 4 atomes de carbone.

4 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que l'acide de Lewis est le bromure de zinc.

- 5 - Compositions pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient une quantité suffisante d'au moins un dérivé selon la revendication 1 à l'état pur ou en association avec un ou plusieurs produits pharmaceutiquement acceptables qu'ils soient inertes ou physiologiquement actifs.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR93/00477

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁵ : C07D 305/14; A61K 31/335

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁵ : C07D; A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, A, 0253738 (RHONE-POULENC SANTE) 20 January 1988 see claim 1; examples 1,2	1,5
A	WO, A, 9113066 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 5 September 1991 see claim 8	1,5
A	WO, A, 8908453 (THE UNITED STATES OF AMERICA - SECRETARY OF THE DEPARTMENT OF COMMERCE) 21 September 1989 see claim 1	1,5
A	US, A, 4206221 (MILLER ET AL.) 3 June 1980 see abstract	1,5
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 107, No. 23, 7 December 1987, Columbus, Ohio, US; abstract No. 211532r, I. RINGEL ET AL. see abstract & J. PHARMACOL. EXP. THER.	1,5 ./.

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

05 August 1993 (05.08.93)

Date of mailing of the international search report

20 August 1993 (20.08.93)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR93/00477

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>Vol. 242, No. 2, 1987, pages 692 - 698</p> <p>--- CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 114, No. 17, 29 April 1991, Columbus, Ohio, US; abstract No. 164545e, K. SAKAN ET AL. see abstract & J. ORG. CHEM. Vol. 56, No. 7, 1991, pages 2311 - 2317</p> <p>-----</p>	1,5

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9300477
SA 74315

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 05/08/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0253738	20-01-88	FR-A- 2601675	22-01-88
		AU-B- 591309	30-11-89
		AU-A- 7567787	21-01-88
		CA-A- 1278304	27-12-90
		JP-A- 63030479	09-02-88
		US-A- 4814470	21-03-89
WO-A-9113066	05-09-91	FR-A- 2658513	23-08-91
		AU-A- 7346191	18-09-91
		EP-A- 0515541	02-12-92
		JP-T- 5503534	10-06-93
WO-A-8908453	21-09-89	US-A- 4942184	17-07-90
		AU-B- 620605	20-02-92
		AU-A- 3286189	05-10-89
		EP-A- 0406274	09-01-91
		JP-T- 3505725	12-12-91
		US-A- 5157049	20-10-92
US-A-4206221	03-06-80	CA-A- 1152417	23-08-83

EPO FORM P0079

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 93/00477

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB CIB 5 C07D305/14; A61K31/335		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	C07D ; A61K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ^o	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
A	EP,A,0 253 738 (RHONE-POULENC SANTE) 20 Janvier 1988 voir revendication 1; exemples 1,2 ---	1,5
A	WO,A,9 113 066 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 5 Septembre 1991 voir revendication 8 ---	1,5
A	WO,A,8 908 453 (THE UNITED STATES OF AMERICA - SECRETARY OF THE DEPARTMENT OF COMMERCE) 21 Septembre 1989 voir revendication 1 ---	1,5
A	US,A,4 206 221 (MILLER AT AL.) 3 Juin 1980 voir abrégé ---	1,5
-/-		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> ^o Catégories spéciales de documents cités: ¹¹ "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée </div> <div style="width: 45%;"> "T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier. "&" document qui fait partie de la même famille de brevets </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
05 AOUT 1993	2 U. ud. 93 2 O. U8. 93	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	FRELOD D. L. M. G.	

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁴		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR LA DEUXIEME FEUILLE)
Catégorie ^o	Identification des documents cités, ¹⁵ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 107, no. 23, 7 Décembre 1987, Columbus, Ohio, US; abstract no. 211532r, I. RINGEL ET AL. voir abrégé & J. PHARMACOL. EXP. THER. vol. 242, no. 2, 1987, pages 692 - 698 ---	1,5
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 114, no. 17, 29 Avril 1991, Columbus, Ohio, US; abstract no. 164545e, K. SAKAN ET AL. voir abrégé & J. ORG. CHEM. vol. 56, no. 7, 1991, pages 2311 - 2317 -----	1,5

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

FR 9300477
SA 74315

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

05/08/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0253738	20-01-88	FR-A- 2601675	22-01-88
		AU-B- 591309	30-11-89
		AU-A- 7567787	21-01-88
		CA-A- 1278304	27-12-90
		JP-A- 63030479	09-02-88
		US-A- 4814470	21-03-89
WO-A-9113066	05-09-91	FR-A- 2658513	23-08-91
		AU-A- 7346191	18-09-91
		EP-A- 0515541	02-12-92
		JP-T- 5503534	10-06-93
WO-A-8908453	21-09-89	US-A- 4942184	17-07-90
		AU-B- 620605	20-02-92
		AU-A- 3286189	05-10-89
		EP-A- 0406274	09-01-91
		JP-T- 3505725	12-12-91
		US-A- 5157049	20-10-92
US-A-4206221	03-06-80	CA-A- 1152417	23-08-83

EPO FORM P0012

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82